



⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 40 28 957 A 1

⑯ Int. Cl. 5:
A 61 K 31/195
A 61 K 35/78

DE 40 28 957 A 1

⑯ Aktenzeichen: P 40 28 957.5
⑯ Anmeldetag: 12. 9. 90
⑯ Offenlegungstag: 19. 3. 92

⑯ Anmelder: Bock, Oliver; Bock, Josef, 8501 Schwaig, DE	US 48 47 070 US 46 06 912 US 42 24 310 EP 03 81 445 A2 EP 00 79 611 WO 88 00 044 A1 WO 86 03 674 A1 FIEDLER; Herbert P: Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete. 2. Aufl., EDITIO CATOR AULENDORF, 1981, S.361-363;
⑯ Vertreter: Diehl, H., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., 8000 München; Glaeser, J., Dipl.-Ing., 2000 Hamburg; Hiltl, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Burger, E., Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte, 8000 München	
⑯ Erfinder: Bock, Oliver, 8501 Schwaig, DE	
⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften: DE 38 26 962 A1 CH 6 75 536 A5 BE 8 91 987 US 46 10 873 A US 42 24 319 A US 39 88 434 A	

⑯ Therapeutikum für den Mundbereich

⑯ Es wird ein Therapeutikum für den Mundbereich angegeben, das einen Gehalt an EDTA aufweist. Daneben können gegebenenfalls weitere Zusätze enthalten sein. Das Therapeutikum ist zur Pflege des Mund- und Rachenraumes, und insbesondere zur Bekämpfung von Paradontopathien, geeignet.

DE 40 28 957 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Therapeutikum für den Mundbereich, sowie seine Verwendung, insbesondere für die Prophylaxe und zur Therapie von Parodontopathien.

Für Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), insbesondere in Form des Dinatriumsalzes (NaEDTA), gibt es ein breites Anwendungsspektrum im medizinischen Bereich. In der Klinik wird es z. B. erfolgreich bei Schwermetallvergiftungen, zur Auflösung von Nierensteinen, zur Herabsetzung des Calciumblutspiegels und zur Verbesserung der Blutzirkulation in alternden Arterien eingesetzt.

Darüber hinaus ist es bekannt, daß die Zelloberfläche von vor allem gramnegativen, aber auch gewissen grampositiven Bakterien durch eine Exposition gegenüber EDTA geschädigt wird. Tris-Puffer verstärken dabei die Effekte von EDTA. Gramnegative Bakterien, die EDTA-Tris ausgesetzt werden, zeigen eine ansteigende Permeabilität (d. h. eine vergrößerte Zellwanddurchlässigkeit mit entsprechender Störung des inneren Gleichgewichtes) gegenüber extrazellulären Lösungen sowie eine Leckage von intrazellulären Lösungen. Sie sind außerdem sensibilisiert gegenüber Lysozym, einem körpereigenem Abwehrsystem, Bakteriziden und Antibiotika, und sie setzen periplasmatische Enzyme und mit der Zellmembran assoziierte Proteine sowie Lipopolysaccharide, Proteine, Phospholipide und divalete Kationen aus der Zellwand frei. Es kommt somit durch die Anwendung von EDTA-Tris zu einer Potenzierung des Effekts von antimikrobiellen Substanzen. Bisher wurde EDTA als antimikrobielle Substanz nur in einigen Bereichen der Veterinärmedizin eingesetzt.

Es besteht kein Zweifel daran, daß Mikroorganismen bei der Entstehung von entzündlichen gingivalen und parodontalen Erkrankungen die Hauptrolle spielen. Eine Reihe von Studien in den letzten Jahren erwies, daß die relative Zunahme von verschiedenen spezifischen Mikroorganismen, vor allem gramnegativen anaeroben Bakterien, für bestimmte Krankheitsbilder am Parodont typisch ist. In der vorwiegend supragingivalen Plaque des klinisch gesunden Parodontiums werden dagegen mehrheitlich, nämlich bis zu 85%, grampositive Keime gefunden.

Bei einer Gingivitis nimmt der Anteil der Stäbchen sowie der Anteil von gramnegativen Bakterien zu (55% grampositive Bakterien; 45% gramnegative Bakterien, davon 50% obligate Anaeroben).

Bei einer eigentlichen Parodontitis kommt es zu einer weiteren Zunahme der gramnegativen anaeroben Keime. Alle dabei gefundenen Erreger erzeugen beim keimfreien Versuchstier pathologische Veränderungen am Parodont, welche sich meistens in massivem Knochenabbau äußern.

Bisher wurde die Elimination der bakteriellen Plaque durch die Anwendung zahlreicher chemotherapeutischer Hilfsmittel versucht. Die Wirkung dieser Substanzen ist unterschiedlich.

Es wurden z. B. Bakterizide eingesetzt, die die Multiplikation der Bakterien verzögern. Außerdem wurde die Anzahl der Mikroorganismen durch den Einsatz von Metallsalzen oder Enzymderivaten reduziert. Weiterhin wurde die enzymatische Aktivität der Bakterien, vor allem die Säurebildung, durch geeignete Mittel gestört oder unterbunden. Alle diese Mittel konnten aber Parodontopathien nicht wirksam verhindern.

Ein in den letzten 15 Jahren viel verwendetes Mittel

gegen Parodontopathien ist Chlorhexidindigluconat, das die Plaquebildung hemmt, eine Gingivitis reduzieren oder an der Entstehung hindern sowie eine bis zu 73%ige Verminderung der Zahnsteinbildung bewirken kann. Es wirkt jedoch nur gegen grampositive Erreger bakteriostatisch, die Hauptverursacher von Parodontopathien, nämlich gramnegative, bekämpft dieses Mittel nicht. Ein Rückgang der Sensibilität oraler Mikroorganismen gegenüber Chlorhexidinpräparaten wird in Zukunft die Anwendung dieses Mittels weiter begrenzen. Nachteilig an chlorhexidinhaltigen Mitteln sind außerdem der bittere Geschmack und der, allerdings reversible, Verlust des Geschmacksempfindens nach einer Anwendung von 2 bis 3 Wochen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Therapeutikum zur lokalen oralen Anwendung zur Verfügung zu stellen, das einen angenehmen Geschmack aufweist, frei von Nebenwirkungen ist und eine wirksame Bekämpfung von vor allem gramnegativen Bakterien gewährleistet. Insbesondere liegt die Aufgabe darin, ein effektives Chemotherapeutikum zur Bekämpfung von Parodontopathien anzugeben.

Diese Aufgabe löst die Erfindung durch ein Therapeutikum für den Mundbereich, das einen Gehalt an EDTA aufweist. Dieses Therapeutikum ist frei von Nebenwirkungen bei lokaler oraler Anwendung und wird im Darm praktisch nicht resorbiert. EDTA, das als Antidotum bei Schwermetallvergiftungen und bei der Behandlung von Artheriosklerose beim Menschen zum medizinischen Standard gehört, wird erstmals als antibakteriell wirkendes Mittel in der Humanmedizin eingesetzt.

Es hat sich als günstig erwiesen, wenn das EDTA in Form eines Alkalosalzes, vorzugsweise als NaEDTA, vorliegt. Als Trägermaterial für das EDTA kommen feste, pastöse oder flüssige Substanzen in Frage. Besonders geeignet sind pastöse oder flüssige Träger. Ein flüssiger Träger besteht vorzugsweise aus destilliertem oder entmineralisiertem Wasser oder einer wäbrigen Lösung.

Obwohl es keine spezifischen Grenzen für den Gehalt an EDTA im Therapeutikum gibt, ist es vorteilhaft, es in Mengen von 0,2 bis 1,0 Gew.-%, vorzugsweise 0,4 bis 0,8 Gew.-%, besonders bevorzugt etwa 0,6 Gew.-%, einzusetzen.

Therapeutisch positive Effekte können auch nachgewiesen werden, wenn z. B. reines NaEDTA in wäbriger Lösung verabreicht wird. Eine solche Lösung weist einen pH-Wert von 3,93 auf. Es ist jedoch günstiger, den pH-Wert der Lösung auf einen Wert zwischen 5 und 9 einzustellen, wobei vorzugsweise ein pH-Wert von etwa 8 gewählt wird. Die ph-Werteinstellung kann mittels geeigneter basischer Substanzen, beispielsweise verdünnter NaOH-Lösung, vorgenommen werden.

Es ist besonders vorteilhaft, dem Therapeutikum Tris(hydroxymethyl)-aminomethan zuzusetzen, wobei EDTA-Tris entsteht. Diese Verbindung bewirkt zusätzlich noch eine signifikante Verstärkung des antiphlogistischen Effekts des Therapeutikums. Da eine Tris(hydroxymethyl)-aminomethanolösung basisch reagiert, kann diese gegebenenfalls auch zur Einstellung eines gewünschten pH-Werts verwendet werden. Neben dem EDTA und gegebenenfalls Tris(hydroxymethyl)-aminomethan können in dem erfindungsgemäßen Therapeutikum noch weitere übliche Zusätze enthalten sein. Beispielhaft seien hier Adstringentien, wie alfa-Bisabolol und Hammamelisextrakt, Geschmacksstoffe sowie Emulgatoren erwähnt, die einzeln oder in Kombination

verwendet werden können.

Unerwartete synergistische Effekte bei der Bekämpfung von Parodontopathien werden erzielt, wenn EDTA-Tris und Adstringentien in Kombination verabreicht werden, so daß eine besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Therapeutikums mindestens diese beiden Bestandteile enthält. Der Grund für dieses günstige Zusammenwirken ist noch unbekannt, doch konnte zweifelsfrei gezeigt werden, daß die antibakterielle Wirkung von EDTA-Tris durch einen Zusatz an Adstringentien signifikant verbessert wird.

Schließlich kann in dem erfindungsgemäßen Therapeutikum auch noch ein Gehalt an Vitamin A und/oder Vitamin E vorhanden sein. Diese Vitamine dienen in erster Linie als Antioxidantien, die einer pathologisch erhöhten Bildung von sogenannten "Freien Sauerstoffradikalen" (FR) entgegenwirken.

Diese FR besitzen ein ungepaartes Elektron in der Außenschale, wodurch sie äußerst instabil sind und praktisch spontan mit jeder Verbindung der Umgebung reagieren. Viele chemische Reaktionen mit FR kommen unter normalen Umständen im Körper vor und sind zur Erhaltung der Gesundheit erforderlich. Durch die Einwirkung von pathologischen Faktoren auf den Entstehungsprozeß der FR erhöht sich ihre Menge, wodurch sie ihrerseits dann zahlreiche pathologische Erscheinungen verursachen können.

Inwieweit bei Parodontopathien pathologisch erhöhte FR-Konzentrationen eine Rolle spielen, ist im Moment noch nicht genau bekannt. Es ist jedoch erwiesen, daß FR zum Beispiel bei der unspezifischen zellulären Immunabwehr durch Makrophagen eine zentrale Funktion ausüben. Im Verlauf der Abwehrreaktion der Makrophagen auf ein beliebiges exogenes Antigen konnte man einen starken Anstieg der Aktivität von FR in den Makrophagen messen, das Antigen wird vom Makrophagen praktisch "verbrannt". Bei Störungen der Bildung von FR in den Makrophagen und bei chronischer Überlastung der Makrophagen durch zuviele Antigene und einer zu langen Zufuhr von Antigenen, kann es zu einem Verbrennen der Makrophagen selbst kommen, mit anschließendem Zusammenbruch der lokalen Immunantwort und Überhandnahme der Antigene (z. B. Bakterien).

Somit ist klar, daß die bakteriell verursachte Parodontopathie in gewisser Weise auch auf eine nicht ausreichende Immunabwehr zurückgehen kann. Es ist in solchen Fällen also günstig, dem erfindungsgemäßen Therapeutikum zur Unterstützung der natürlichen Immunabwehr Vitamin A und/oder Vitamin E zuzusetzen.

Das erfindungsgemäße EDTA-haltige Therapeutikum kann in vorteilhafter Weise als Mittel zur Pflege des Mund- und Rachenraumes eingesetzt werden.

Daneben kann das erfindungsgemäße Therapeutikum besonders vorteilhaft zur Prophylaxe und Therapie von Parodontopathien eingesetzt werden, wie auch aus dem folgenden Beispiel deutlich wird.

Beispiel

Es wurde eine gebrauchsfertige Mundspülösung der folgenden Zusammensetzung hergestellt (Angaben in Gew.-%):

NaEDTA	0,60
alfa-Bisabolol	0,005
Extr. Hammamelis	0,10
Geschmacksstoff	0,12
Destilliertes Wasser	98,54
Emulgator 1	0,625
Emulgator 2	0,01

Der obengenannten wäßrigen Zusammensetzung wurde ferner Tris(hydroxymethyl)-aminomethan zugesetzt, bis die Lösung einen pH-Wert von 8 aufwies.

Mit dem oben beschriebenen erfindungsgemäßen Therapeutikum in Form einer Mundspülösung wurde der kurative Effekt auf entzündliche Prozesse parodontaler Gewebe getestet. Die untersuchten Patienten litten dabei an chronischer catarrhalischer Gingivitis und Parodontitis. Die ursprünglich behandelte Gruppe bestand aus 18 Patienten. Nach normaler Zahnpflege mit einer Zahnbürste und einer handelsüblichen Zahnpasta spülten die Patienten ihre Mundhöhle mit der erfindungsgemäßen Mundspülösung zweimal täglich für einen Zeitraum von 10 Minuten. Die Patienten empfanden den Geschmack der Mundspülösung als angenehm. Nebenwirkungen, verursacht durch das erfindungsgemäße Therapeutikum, während des Versuchszeitraumes und auch darüber hinaus wurden nicht beobachtet.

Der Grad der Parodontopathie wurde vor der Behandlung festgestellt und die Ergebnisse der Behandlung mit der erfindungsgemäßen Mundspülösung wurden anschließend klinisch und histologisch bestimmt.

Die klinische Untersuchung erfolgte durch die Bestimmung des Gingiva-Index (GI) nach Silness-Löe (1967), bei dem die entzündlichen Veränderungen der Gingiva makroskopisch untersucht und wie folgt auf einer Skala von 0 bis 3 eingeteilt werden:

0	— Gingiva ohne Anzeichen einer entzündlichen Veränderung,
1	— leichte Entzündung, leichte Veränderung in Farbe und Struktur,
2	— mittelmäßige Entzündung, mittlere Rötung mit Ödem und Hypertrophie, Blutung auf Druck,
3	— schwere entzündliche Veränderungen, stark gerötet, hypertrophiert, spontan blutend, ulcerierend.

Der Gingiva-Index eines Individuums wird bestimmt durch den Mittelwert der GI aller untersuchten einzelnen Zähne. Die Reihe der untersuchten Zähne umfaßt:

— 16 — — — I 21 — 24 — — —
..... I

— — 44 — 41 I — — — 36 —

Der Gingiva-Index aller Zähne wurde bei allen Patienten vor der Behandlung bestimmt, sowie 2 und 3 Wochen nach Behandlungsbeginn.

Für die histologische (mikroskopische) Untersuchung der entzündlichen Gingivaveränderungen wurden Teile der interdentalen Gingiva, sowohl in der Front, als auch in der Praemolarenregion, im Unter- sowie im Oberkiefer, vor Beginn der Behandlung, sowie 2 und 3 Wochen nach Behandlungsbeginn, entnommen und gesammelt. Die gesammelten Gewebepräparate wurden in 10%igem Formaldehyd fixiert, mit üblichen histologischen Tech-

niken weiterverarbeitet und mit Haematoxilin-Eosin gefärbt.

Das histologische Bild wurde im Hinblick auf den Erfolg der Behandlung der entzündlichen Gingivaveränderungen, bezogen auf persistierende chronisch entzündliche Infiltrate des Bindegewebes und Rückbildung der Epithelproliferationen, wie folgt eingestuft:

- a) bei Patienten mit sehr guten Resultaten im Vergleich zum initialen Zustand, d. h. vor der Behandlung, wurde nur eine geringfügige Verdickung des oberflächlichen funktionalen Epithels beobachtet, unter welchem nur ein leichtes (verschwindend kleines) Rundzellinfiltrat verblieben war. Das die Corium-Gefäße umgebende Infiltrat verschwand.
- b) In der Gruppe mit guten Behandlungsergebnissen blieben die Verdickung des Oberflächenepithels und im Corium erweiterte Gefäße mit einer Auflockerung des Bindegewebes erhalten. Die Rundzellinfiltrate wurden weitgehend in der Größe vermindert oder verschwanden vollständig.
- c) In den Fällen mit befriedigendem Ergebnis erschien eine kleine Verdickung des Oberflächenepithels mit stellenweiser Keratinisierung. In den tiefen Schichten wurden noch zahlreiche Gefäße mit großen Rundzellinfiltraten gefunden.
- d) Bei unbefriedigenden Ergebnissen war das originale histologische Bild der untersuchten interdentalen Papille nach 2 oder 3 Wochen unverändert.

Die Auswertung der klinischen und histologischen Untersuchungen ergaben das folgende Ergebnis: Von 18 ursprünglich untersuchten Patienten war es nach 2 Wochen möglich, 16 klinisch und 15 histologisch zu untersuchen, da in einer Präparation (Probe) kein Corium bei der Gewebeentnahme entnommen wurde und damit die Untersuchung der entzündlichen Veränderungen unmöglich war. Nach dreiwöchiger Behandlung war es nur noch möglich, 8 Patienten klinisch und histologisch zu untersuchen. Die anderen 8 kamen nicht mehr zur Untersuchung mit Rücksicht darauf, daß ihre Beschwerden verschwunden waren und um die Entnahme der Interdentalpapillen zu umgehen.

Nach einer zweiwöchigen Behandlung bestätigte sich bei allen 16 untersuchten Patienten sowohl eine subjektive als auch eine objektive Verbesserung der entzündlichen, klinisch beobachtbaren Veränderungen. 3 Wochen nach Behandlungsbeginn wurde bei 6 Patienten von den 8 Patienten, die zur letzten Untersuchung kamen, im Vergleich zum Zustand nach zweiwöchiger Behandlung, eine weitere klinische Verbesserung beobachtet, während bei zwei Patienten keine Veränderung des GI gegenüber dem Zustand nach zweiwöchiger Behandlung gefunden wurde. Bei einem Vergleich mit dem ursprünglichen Zustand vor Behandlungsbeginn wurde jedoch bei allen Patienten eine Verbesserung beobachtet. Die GI-Werte der Patienten hatten nach einer zweiwöchigen Behandlung im Durchschnitt um 1.15 abgenommen, von einem ursprünglichen mittleren GI-Wert von 1.56 auf 0.41. Der kleinste Unterschied in den GI-Werten, d. h. der kleinste therapeutische Effekt, wurde im Frontsegment des Unterkiefers beobachtet, wo der mittlere GI-Wert von 1.60 vor der Behandlung auf 0.73 nach zweiwöchiger Behandlung abgenommen hatte.

Insgesamt zeigten von 15 histologisch untersuchten Fällen 11 Patienten eine Verbesserung der entzündlichen Zustände nach einer zweiwöchigen Behandlung. Von diesen hatten 5 sehr gute Ergebnisse, 5 gute Ergeb-

nisse und in einem Falle wurde ein befriedigendes Ergebnis erzielt. Nur in 4 Fällen zeigten sich im histologischen Befund keine Veränderungen. Diese Fälle mußten als unbefriedigend eingestuft werden. Sehr wahrscheinlich wurde dies durch eine größere Ausdehnung der Entzündung, im Sinne einer Parodontitis mit tiefen parodontalen Taschen, durch die Anwesenheit von subgingivalem Zahnstein und durch eine beachtliche Menge mikrobieller Plaque verursacht. Nach dreiwöchiger Behandlung konnte dann bei allen 8 noch zur Verfügung stehenden Patienten eine histologische Verbesserung beobachtet werden.

Die Wahrscheinlichkeit der Sicherheit der Verbesserung des histologischen Bildes nach einer Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Therapeutikum wurde durch einen sog. parametric sign test bestimmt. Die Verbesserung (+) erschien 11 mal, keine Verbesserung (-) 4 mal. Der kritische Wert für $n = 15$ ist 4 für eine 90%ige Wahrscheinlichkeit.

Der Vergleich der klinischen Untersuchungsergebnisse (gemäß dem GI) mit den histologischen zeigte, daß eine Übereinstimmung in der Verbesserung in den Fällen auftrat, in denen der mittlere GI-Wert vor der Behandlung nicht höher als 1.83 war. Histologisch unverändert waren die Fälle, in denen der GI-Wert höher als 1.83 war.

Die klinische Untersuchung des therapeutischen Effekts durch den Gingiva-Index eines Patienten zeigte also einen 100%igen, die histologische Untersuchung einen 90%igen therapeutischen Effekt. Nur bei 4 behandelten Patienten blieb das histologische Bild der entzündlich veränderten Papillen unverändert, auch wenn bei diesen Patienten subjektive und klinische Zeichen (gemäß dem GI) der Verbesserung beobachtet wurden.

Eine der Hauptursachen für die nicht 100%ige therapeutische Wirkung des erfindungsgemäßen Therapeutikums in Bezug auf den histologischen Befund mag in der schlechten Disziplin der untersuchten Patienten liegen, die den Anweisungen des Arztes nicht genau Folge leisteten.

Ein bakterizider und bakteriostatischer Effekt des EDTA-haltigen erfindungsgemäßen Therapeutikums für die lokale orale Anwendung wurde durch eine Veränderung, bei einigen Patienten sogar durch ein gänzliches Verschwinden der Rundzellinfiltrate im Gingivabereich gezeigt. Ein positiver kurativer Effekt des erfindungsgemäßen Therapeutikums konnte an Patienten, die an catarrhalischer Gingivitis und Parodontitis litten, nachgewiesen werden. Das erfindungsgemäße Therapeutikum stellt somit ein angenehm schmeckendes, nebenwirkungsfreies, wirksames Mittel zur Bekämpfung von Parodontopathien dar.

Um nachzuweisen, daß das erfindungsgemäße Therapeutikum zwar den Zahnbeflag, d. h. in erster Linie Bakterien, aber nicht die Zahnhartsubstanzen wie Schmelz, Dentin und Wurzelzement angreift, wurde noch der folgende Test durchgeführt. 100 extrahierte Zähne wurden für 3 Wochen in die oben erwähnte gebrauchsfertige Mundspülösung eingelegt. Die Lösung wurde anschließend auf einen Anstieg im Kalziumphosphatgehalt untersucht (Zahnhartsubstanzen bestehen bis zu 96% aus dieser Substanz). Diese Untersuchung zeigte, daß durch das EDTA des erfindungsgemäßen Therapeutikums keinerlei Kalziumphosphat aus den Kristallen der Zahnhartsubstanzen herausgelöst wurde. Die Wirkstoffkonzentration ist hierfür wahrscheinlich zu niedrig und die Bindung der Kalziumphosphate in den Prismen der Zahnhartsubstanzen zu stark.

Patentansprüche

1. Therapeutikum für den Mundbereich, gekennzeichnet durch einen Gehalt an EDTA.
2. Therapeutikum nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das EDTA in Form eines Alkalisalzes, vorzugsweise Natriumsalzes, vorliegt. 5
3. Therapeutikum nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das EDTA in einem, vorzugsweise pastösen oder flüssigen, Träger enthalten ist. 10
4. Therapeutikum nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Träger destilliertes Wasser oder eine wässrige Lösung dient.
5. Therapeutikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an EDTA 0,2 bis 1,0 Gew.-%, vorzugsweise 0,4 bis 0,8 Gew.-%, besonders bevorzugt etwa 0,6 Gew.-%, beträgt. 15
6. Therapeutikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen pH-Wert von 5 bis 9, vorzugsweise etwa 8. 20
7. Therapeutikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Tris(hydroxymethyl)-aminomethan.
8. Therapeutikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Vitamin A und/oder Vitamin E. 25
9. Therapeutikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Zusatz an ein oder mehreren Adstringentien, ein oder mehreren Geschmacksstoffen und/oder ein oder mehreren Emulgatoren. 30
10. Therapeutikum nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch einen Gehalt an, in Gew.-%, 0,6% NaEDTA, 0,005% alfa-Bisabolol, 0,10% Hammamelisextrakt, 0,12% Geschmacksstoff, 0,625% eines ersten Emulgators, 0,01% eines zweiten Emulgators sowie als Rest destilliertes oder entmineralisiertes Wasser. 35
11. Therapeutikum nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der ph-Wert mittels Tris(hydroxymethyl)-aminomethan auf 8 eingestellt ist. 40
12. Verwendung von EDTA zur Herstellung eines Therapeutikums nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Prophylaxe gegen und Therapie von Parodontopathien. 45
13. Verwendung eines EDTA-haltigen Mittels, insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 11, zur Pflege des Mund- und Rachenraumes, insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von Parodontopathien. 50

— Leerseite —